

## NaHCO<sub>3</sub>의 혼주는 Rocuronium 정주로 인한 통증을 완화시킬 수 있다

연세대학교 의과대학 마취통증의학교실

한동우 · 구분녀 · 황세일 · 신양식 · 김기준

### Rocuronium Injection Pain is Attenuated by NaHCO<sub>3</sub>

Dong Woo Han, M.D., Bon Nyeo Koo, M.D., Sae Il Hwang, M.D., Yang-Sik Shin, M.D., and Ki Jun Kim, M.D.  
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Rocuronium administration is associated with a severe burning pain during injection. However, the mechanistic cause of the pain has not been well established. The purpose of this study was to determine whether adjusting the pH of the rocuronium with NaHCO<sub>3</sub> would ameliorate the pain.

**Methods:** We examined mixtures using microscope after NaHCO<sub>3</sub> was mixed with rocuronium to exam solubility. Sixty of 80 patients scheduled for elective gynecologic surgery were randomly allocated to one of three groups as follows: group 1 (rocuronium only, n = 20), group 2 (rocuronium 50 mg/5 ml mixed with 0.9% NaCl 3 ml, n = 20), group 3 (rocuronium 50 mg/5 ml mixed with NaHCO<sub>3</sub> 3 ml, n = 20). All patients received 0.6 mg/kg of rocuronium over 10 sec and were asked to assess pain using a visual analogue scale (VAS) followed by injection of propofol 1.5 mg/kg and fentanyl 100 mcg. The onset and duration of rocuronium were measured in three groups. Twitch responses to cumulative incremental doses of rocuronium were measured in another 20 patients, allocated to group A (rocuronium only, n = 10) or group B (rocuronium 50 mg/5 ml mixed with NaHCO<sub>3</sub> 3 ml, n = 10).

**Results:** Over 24 hours, no precipitation or particles were found after mixing NaHCO<sub>3</sub> with rocuronium. The VAS was significantly lower in group 3 ( $0.5 \pm 0.9$ ) than in group 1 ( $5.4 \pm 3.2$ ) or in group 2 ( $4.9 \pm 2.1$ ) ( $P < 0.05$ ). Eighteen of 20 patients in group 3 had no pain and only 2 had mild pain, but all patients in groups 1 and 2 had mild to severe pain. There were no differences in onset or duration between the three groups and in twitch responses between group A and B.

**Conclusions:** NaHCO<sub>3</sub> mixed with rocuronium attenuates rocuronium injection pain, and there were no problems or complications. (Korean J Anesthesiol 2003; 45: 697~701)

**Key Words:** injection pain, NaHCO<sub>3</sub>, rocuronium.

### 서 론

Rocuronium bromide (rocuronium)는 aminosteroid 유도체인 비탈분극성 근이완제로서, 빠른 발현 시간의 장점 때문에

논문접수일 : 2003년 2월 17일

책임저자 : 김기준, 서울시 서대문구 신촌동 134번지

연세대학교 의과대학 마취통증의학교실, 우편번호: 120-752

Tel: 02-361-5847, Fax: 02-312-7185

E-mail: kkj6063@yumc.yonsei.ac.kr

본 연구는 제 47차 대한마취과학회 추계학술대회(2002년, 한국)에서 발표하였음.

본 연구는 연세대학교 의과대학 2002년도 교수 연구비에 의해 이루어 졌음(과제 번호: 2002-19).

마취 유도 시 기관내 삽관을 용이하도록 하는 데에 많이 쓰인다. 그러나 이 약물은 정주 시 환자의 약 50-80%에서 통증을 일으킨다는 보고가 있다.<sup>1)</sup> 통증은 적정 마취 유도제의 투여에도 불구하고 정주하는 부위의 손이나 다리를 움직일 정도로 심하고 10-20초간 지속되는 화끈화끈한(burning) 양상을 보이며, 깨어 있는 환자에게 priming 목적으로 기관내 삽관 용량의 10%를 정주할 때도 통증을 일으킨다.<sup>1-3)</sup>

Rocuronium 정주통을 감소시킬 목적으로 국소 마취제나 아편 유사제의 사전 정주 등이 시도되어 왔으나, 그 효과는 다양하고 만족할 만한 성적은 흔치 않다.<sup>4-6)</sup> 한편 시판되고 있는 rocuronium은 산도가 4.0이어서 이것이 통증을 유발하는 한 요인으로 생각되기도 한다.<sup>4,5)</sup> 그러나 rocuronium과 약

물을 혼합하여 그 산도의 변화를 측정하거나, 혼합된 용액의 정주 시에 통증의 감소 효과에 대해서 보고된 바는 없다.

이에 본 저자들은 NaHCO<sub>3</sub>를 혼합하여 rocuronium의 산도를 조절함으로써 정주통을 감소시킬 수 있는지 확인해 보고 그 통증의 원인을 유추해보고자 하였다.

### 대상 및 방법

본 연구는 본원 임상 연구 심의 위원회(Institutional review board, 승인번호 CR0256) 승인 하에 시행하였다.

#### Study 1

PH meter (pH meter model 420A, Orion Research Inc., USA)를 사용하여 rocuronium 50 mg/5 ml (Esmeron<sup>®</sup>, 한국오가는)의 pH를 측정하고, rocuronium 50 mg/5 ml의 pH를 7.4로 만드는데 필요한 NaHCO<sub>3</sub> (광명 탄산수소나트륨 주사액 8.4%<sup>®</sup>, 광명제약)의 적정량을 측정하기 위하여 10 vial의 rocuronium를 각각 한 번씩 사용하여 평균값을 구하였다. Rocuronium 50 mg/5 ml에 NaHCO<sub>3</sub> 3 ml를 혼합하였을 때의 형태학적 변화의 관찰을 위해 혼합한 후 혼합 즉시, 5분, 10분, 30분, 1시간, 4시간, 12시간, 24시간 후에 나타나는 변화를 육안 및 광학 현미경( $\times 400$ )으로 관찰하여 결정물이나 침전이 생기는지 확인하였다.

#### Study 2

전신 마취 하에 부인과 수술이 예정된 20-50세의 성인 여성으로 미국마취과학회 신체등급 분류 1, 2에 속하는 환자 80명을 대상으로 하였다. 수술 전 방문 시 연구 목적과 방법에 대해 설명한 후, 환자 또는 보호자의 서면 동의를 받았다.

80명의 환자 중 60명의 환자를 무작위로 세 군(1, 2 및 3 군)으로 나누었으며, 각 군은 20명씩으로 나이, 신장 및 체중은 세 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 1). 환자가 수술실 도착 시에 자동혈압계, 심전도 및 맥박 산소 측정기를 부착하고, 자동 혈압계를 부착하지 않은 부위의 손등에 20 gauge 카테테르를 삽입하여 정맥로를 확보하고 하트만 용액을 연결하였다. 1군에서는 rocuronium만을 주사하였으며 2군에서는 rocuronium 50 mg/5 ml에 0.9% 생리식염수 3 ml를 혼합한 용액을 주사하였고, 3군에서는 rocuronium 50 mg/5 ml에 NaHCO<sub>3</sub> 3 ml를 혼합한 용액을 주사하였다. Rocuronium과 각 용액의 혼합은 환자에게 정주 직전에 혼합하였다.

각 군에서 확보된 정맥로를 통하여 10초에 걸쳐 rocuronium 0.6 mg/kg를 정주 후 VAS (Visual Analogue Scale, range: 0-10) 및 통증 정도를<sup>7)</sup> 확인하였다. 통증 정도의 판정은 통증이 전혀 없는 경우를 0점(무통), 통증 여부를 질문

Table 1. Demographic Data

Group	1 (n = 20)	2 (n = 20)	3 (n = 20)
Age (yr)	38.1 ± 10.7	36.9 ± 7.4	43.0 ± 8.3
Weight (kg)	52.3 ± 7.2	56.6 ± 7.4	56.3 ± 6.8
Height (cm)	158.4 ± 5.4	158.9 ± 5.2	156.6 ± 3.9

All values are mean ± SD. Group 1: rocuronium only, Group 2: rocuronium 50 mg/5 ml mixed with 0.9% NaCl 3 ml, Group 3: rocuronium 50 mg/5 ml mixed with NaHCO<sub>3</sub> 3 ml. There was no significant difference among three groups.

했을 때 통증을 느꼈다고 대답하나 행동을 나타내지 않는 경우를 1점(경도 통증), 자발적으로 통증을 호소하거나 행동의 변화가 동반된 경우를 2점(중등도 통증), 강하게 통증을 호소하거나 얼굴을 찡그리고 팔을 움츠리거나 눈물을 흘리는 등의 반응을 보이는 경우를 3점(심도 통증)으로 평가하였다. 근이완 평가는 accelography (TOF-Watch<sup>®</sup>SX, Organon Technica B.V., Boxtel, Netherlands)를 이용하였고, 손목의 척골신경 주행 부위 피부 표면에 표면 전극을 부착 후 2 Hz, 4 연속자극을 12초마다 가했을 때 나타나는 첫 번째 반응(T<sub>1</sub>)을 rocuronium 정주 직후부터 측정하였다. VAS 및 통증 정도를 확인 후 1% lidocaine이 1/5의 비율로 혼합된 propofol (1% lidocaine 2 ml + propofol 10 ml) 1.5 mg/kg와 fentanyl 100 mcg 을 정주하였으며, TOF 모니터상 T<sub>1</sub>이 사라진 후에 기관내 삽관을 시행하였다. 마취는 sevoflurane 1.0-2.0 vol%, N<sub>2</sub>O 50%로 유지하였고, 호기말 이산화탄소 분압이 30-35 mmHg가 되도록 조절 환기를 하였다. Rocuronium의 작용 발현 시간은 rocuronium 정주 종료부터 TOF의 T<sub>1</sub>이 사라지는 순간까지의 시간으로 하였으며, rocuronium의 작용 지속 시간은 T<sub>1</sub>이 사라진 순간부터 T<sub>1</sub>이 다시 나타나는 시간으로 하였다. 환자의 불편을 고려하여 rocuronium 정주 후 VAS 및 통증 정도를 확인하는 동안 환자가 호흡 곤란이나 눈꺼풀이 무거워지는 증상을 호소하면 연구 진행을 중단하고 즉시 propofol을 정주하여 마취유도를 하였으며 이들을 연구에서 제외하였다.

80명의 환자 중 나머지 20명 환자를 무작위로 나누어 A군(n = 10)은 rocuronium을, B군(n = 10)은 rocuronium 50 mg/5 ml과 NaHCO<sub>3</sub> 3 ml 혼합 용액을 정주하기로 하였다. Propofol을 정주 후 N<sub>2</sub>O 50%와 sevoflurane 2 vol%로 마취를 유지하였다. 손목 척골 신경 주행 부위 피부 표면에 표면 전극을 부착 후 TOF-Watch<sup>®</sup>SX를 이용하여 근 연속 반응이 안정화된 후, 두 군 환자에게 투여하기로 한 rocuronium 0.05 mg/kg를 투여하였다. 연속 반응이 감소 후 5회 이상 같은 크기를 유지하면, 동일한 방법으로 각각 0.025, 0.025 mg/kg를 추가 투여하여 연속 높이의 변화를 관찰하였다. 술

**Table 2.** Distribution of Pain Score

Pain score	Group		
	1 (n = 20)	2 (n = 20)	3 (n = 20)
0	0	0	18*
1	7	11	2 <sup>†</sup>
2	6	5	0*
3	7	4	0*

Values are numbers of patients according to pain score. Pain score 0: negative response to questioning, 1: pain reported in response to questioning only without any behavioural signs, 2: pain reported in response to questioning and accompanied by a behavioural sign or pain reported spontaneously without questioning, 3: strong vocal response or response accompanied by facial grimacing, arm withdrawal, or tears. Group 1: rocuronium only, Group 2: rocuronium 50 mg/5 ml mixed with 0.9% NaCl 3 ml, Group 3: rocuronium 50 mg/5 ml mixed with NaHCO<sub>3</sub> 3 ml. \*: P < 0.05 compared to group 1 & 2. <sup>†</sup>: P < 0.05 compared to group 2.

후 80명의 모든 환자에서 24시간 후 정맥로 주위 조직의 합병증(정맥염, 종창, 홍반, 통증 등) 유무를 관찰하였다.

통계 처리는 SPSS version 10.0 프로그램을 이용하였다. 통증 정도는 환자의 수로 표시하였고, 그 외 모든 측정치는 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 통증 정도는 Chi-square test, VAS는 Mann-Whitney U test를 이용하였고, 작용 발현 시간과 지속 시간은 ANOVA를 이용하였다. P < 0.05인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

**결 과**

Rocuronium의 pH는 3.9 ± 0.1이었고, 중성화 시키는데 필요한 NaHCO<sub>3</sub>의 적정량은 3.1 ± 0.3 ml이었다. Rocuronium 50 mg/5 ml에 NaHCO<sub>3</sub> 3 ml를 혼합한 후 24시간까지 육안 및 광학 현미경 관찰상에서는 어떠한 결정이나 침전물도 관찰되지 않았다.

통증 정도는 1 및 2군의 모든 환자에서 경도 이상의 통증을 호소하는데 반해, 3군에서는 20명 중 18명은 통증이 전혀 없었고, 2명만이 경도 통증을 호소하여 유의한 차이를 보였다(P < 0.05)(Table 2). VAS는 3군에서 1, 2군에 비해서 유의하게 낮았다(P < 0.05)(Table 3).

작용 발현 시간과 지속 시간은 세 군간에 차이가 없었다(Table 4). Rocuronium 0.05, 0.025, 0.025 mg/kg 투여 시 A와 B군간에 단순 연속 높이의 차이는 없었다(Table 5). 술 후 24시간까지 정맥로 주위 조직의 합병증은 모든 군에서 한 명도 관찰되지 않았다.

**Table 3.** Visual Analogue Scale (VAS)

Group	1 (n = 20)	2 (n = 20)	3 (n = 20)
VAS	5.4 ± 3.2	4.9 ± 2.1	0.5 ± 0.9*

All values are mean ± SD. Group 1: rocuronium only, Group 2: rocuronium 50 mg/5 ml mixed with 0.9% NaCl 3 ml, Group 3: rocuronium 50 mg/5 ml mixed with NaHCO<sub>3</sub> 3 ml. \*: P < 0.05 compared to group 1 & 2.

**Table 4.** Onset and Duration of Neuromuscular Block

Group	1 (n = 20)	2 (n = 20)	3 (n = 20)
Onset (sec)	188.2 ± 77.7	169.4 ± 59.5	152.2 ± 30.0
Duration (min)	22.9 ± 7.6	27.5 ± 7.6	25.0 ± 6.5

All values are mean ± SD. Group 1: rocuronium only, Group 2: rocuronium 50 mg/5 ml mixed with 0.9% NaCl 3 ml, Group 3: rocuronium 50 mg/5 ml mixed with NaHCO<sub>3</sub> 3 ml. There was no significant difference among three groups.

**Table 5.** The Twitch Height after Injection of Rocuronium

	T <sub>1</sub> (%)	T <sub>2</sub> (%)	T <sub>3</sub> (%)
Group A (n = 10)	51.7 ± 20.1	24.6 ± 15.1	11.2 ± 9.1
Group B (n = 10)	45.8 ± 23.4	17.4 ± 10.9	6.9 ± 4.1

All values are mean ± SD. Group A: rocuronium only, Group B: rocuronium 50 mg/5 ml mixed with NaHCO<sub>3</sub> 3 ml. T<sub>1</sub> (%): twitch height when 5 consecutive twitches of equal height were recorded after 0.05 mg/kg of rocuronium were administered, T<sub>2</sub> (%): twitch height when 5 consecutive twitches of equal height were recorded after 0.025 mg/kg of rocuronium were administered following T<sub>1</sub>, T<sub>3</sub> (%): twitch height when 5 consecutive twitches of equal height were recorded 0.025 mg/kg of rocuronium were administered following T<sub>2</sub>. There was no significant difference between two groups.

**고 찰**

본 연구에서 rocuronium을 단독 정주한 20명의 모든 환자에서 경도 이상의 정주통을 호소하였고, 이는 NaHCO<sub>3</sub>를 혼합하여 중성화한 약제를 정주함으로써 통증의 빈도와 정도를 감소시킬 수 있었다.

Rocuronium은 비탈분극성 근이완제로 발현 시간이 빨라 기관내 삽관을 용이하게 할 목적으로 자주 사용하고 있으나,<sup>8,9)</sup> 정주 시 통증이 심해 깨어 있는 환자의 priming이나 속상 수축 예방을 위해 사용하기에는 부적합하다.<sup>1-3)</sup> 이러한 통증은 남성에 비해 여성에서 더욱 심한 통증을 호소하고

그 빈도가 높은 것으로 알려져 있다.<sup>2,10)</sup> 마취 유도 후에는 환자가 손목이나 팔꿈치를 갑자기 움츠리는 양상으로 관찰되어지며, 그 정도는 통증의 강도와 비례하는 것으로 생각된다.<sup>6,11)</sup> 특히 나이가 적을수록 많이 관찰되며,<sup>6)</sup> 이러한 갑작스러운 움직임은 정맥내 카테테르의 위치를 변형시킬 수 있을 뿐만 아니라 환자의 팔을 물리적인 힘으로 고정시켜야 한다는 문제점들이 있다.

Dilek 등은<sup>4)</sup> ondansetron, lidocaine, tramadol 또는 fentanyl을 사전 정주하였는데 lidocaine을 사전 정주한 집단에서 통증 경감 효과가 가장 컸다고 보고하였다. Cheong과 Wong은<sup>5)</sup> 사전 정주하는 lidocaine의 용량이 10 mg일 때보다 30 mg으로 증량하였을 때 통증이 더욱 경감되었다고 보고하였다. 하지만 이런 보고들은 통증 유발의 원인을 차단하여 통증 유발을 방지시켰다고 보다는 증상 자체를 완화시킨 것이었고, 이러한 약물들을 전처치하는 과정은 thiopental sodium이나 propofol과 같은 정맥마취제를 투여 후 전처치를 해야하므로 신속한 기관내 삽관이 요구되는 상황에서는 시간을 지연시켜 사용하기에 적절하지 않다. 또한 lidocaine과 같은 전처치 약물이 정주통 감소 효과를 나타내기 위해서는 상완에 압박을 가하여 정맥 저류(retention) 상태를 만들어 일정 시간 정맥 내에 머물러 있어야 하므로 번거로울 뿐 아니라 더 많은 시간이 요구된다.<sup>12)</sup>

Rocuronium 정주통에 관한 기전은 아직까지 정확히 밝혀져 있지 않다. Klement와 Arndt는<sup>13)</sup> pH가 4 이하이거나 11 이상의 약물을 정주할 때 통증을 유발할 수 있고 pH가 극단으로 갈수록 통증의 정도가 증가함을 보고하였다. Dhara 등은<sup>14,15)</sup> 마취 유도 전 vecuronium 정주 시에 정주통을 호소함을 보고하였고, 이는 낮은 pH 때문이며 rocuronium 정주통과 같은 기전일 것이라고 추측하였으나 이를 실제로 증명하지는 못하였다. 반면 Borgeat와 Kwiatkowski는<sup>2)</sup> pH 5.3인 0.9% NaCl을 pH 4.0으로 적정하여 정주 시에 통증이 없었음과 rocuronium 정주통을 일으킨 환자에게 30초 후 한번 더 rocuronium을 정주 시 통증이 감소함을 보고하여, rocuronium 정주통의 원인은 histamine, kinin과 같은 국소 매개물(mediator)들의 분비에 의한 것이라고 주장하였다. 하지만 이들은 대상 환자가 5명밖에 되지 않았으며, 또한 rocuronium을 두 번째 정주 시에도 통증의 정도만 감소하였을 뿐 통증은 5명의 환자에서 여전히 관찰되었다. Rocuronium은 acetic acid나 sodium hydroxide의 첨가로 인하여 pH가 4.0이고, 등장성이 된다.<sup>8,9)</sup> 본 연구에서 사용한 rocuronium의 pH는  $3.9 \pm 0.1$ 이었으며, rocuronium만 들어있는 용액을 정주한 군의 환자에서는 모두 정주통을 호소하였고 VAS는 5.4인데 반해, rocuronium 50 mg/5 ml를 중성화시키기 위하여 NaHCO<sub>3</sub> 3 ml를 혼합 후 정주한 군에서는 20명의 환자 중 정도 통증을 호소한 2명을 제외하고는 통증이 전혀 없었

며 VAS는  $0.5 \pm 0.9$ 였다. 본 연구에서는 rocuronium 50 mg/5 ml에 생리식염수 3 ml를 혼합 후 pH의 변화를 측정하였었는데, pH 변화가 거의 없었음을 확인할 수 있었다. Rocuronium에 0.9% 생리식염수를 혼합한 group에서의 통증 정도와 VAS가 rocuronium만을 정주한 group과 별 다른 차이가 없었던 점을 고려할 때, 정주통 감소는 rocuronium 희석 효과가 아닌 pH를 중성화시킨 효과에 기인한다고 생각할 수 있다.

말초 정맥에는 침해수용기(nociceptor)가 존재하며,<sup>16)</sup> 통증의 강도는 통증 유발 약물이 예민한 정맥벽과 접촉하는 정도에 좌우될 수 있다. Rocuronium을 전주와(antecubital fossa)의 굵은 정맥을 통하여 정주 시 통증이 감소된 보고는<sup>17)</sup> rocuronium이 굵은 정맥내 혈류의 한 가운데로 흐르면서 그만큼 정맥벽에 닿을 기회가 줄어들기 때문일 것이다.<sup>18)</sup> 본 연구에서는 rocuronium 단독 정주 시 20명의 모든 환자에서 정주통을 호소하여 다른 연구 결과들에 비해<sup>1)</sup> 정주통의 빈도가 훨씬 큰 것으로 나타났는데, 이는 정맥로가 가는 손등부위 정맥을 선택하여 rocuronium을 10 초의 빠른 속도로 정주하였기 때문에 낮은 산도의 rocuronium이 혈관 내벽에 존재하는 침해수용기를 더욱 쉽게 자극하였을 것으로 생각된다.

본 연구 도중 rocuronium 정주 후 VAS 및 통증 정도를 확인하는 동안 호흡 곤란이나 눈꺼풀이 무거워지는 증상이 의심되어 중단된 예는 없었으며, 어떤 환자에서도 심전도와 맥박 산소 포화도의 변화는 관찰되지 않았다. Rocuronium을 NaHCO<sub>3</sub>와 혼합한 후 24시간 동안 관찰했으나 어떠한 침전물이나 색상 변화 등의 발생은 없었다. 근 이완의 발현 시간과 지속 시간 측정 시, 1 Hz의 단순 연속 반응이 아닌 TOF 자극을 이용하였기 때문에 T<sub>1</sub>을 12초 간격으로 측정하는데 따른 오차의 발생 가능성을 전혀 배제할 순 없었지만 근 이완의 발현 시간과 지속 시간이 세 군에서 차이가 없었고, rocuronium을 NaHCO<sub>3</sub>와 혼합 정주 시 단순 연속 반응의 감소 정도가 rocuronium 단독 정주 시와 차이가 없었던 것으로 보아 NaHCO<sub>3</sub>와 혼합하여 정주한 rocuronium의 물리적, 약리적인 특성에는 특별한 변화가 없었음을 유추할 수 있다.

결론적으로, rocuronium 산도를 중성화시킴으로써 rocuronium의 정주통을 감소시킬 수 있었으며, 따라서 rocuronium 정주통의 원인으로서는 낮은 산도를 생각할 수 있다.

### 참 고 문 헌

1. Steegers MA, Robertson EN: Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg* 1996; 83: 203.
2. Borgeat A, Kwiatkowski D: Spontaneous movements associated

- with rocuronium: is pain on injection the cause? *Br J Anaesth* 1997; 79: 382-3.
3. Moorthy SS, Dierdorf SF: Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg* 1995; 80: 1067.
  4. Dilek M, Alparslan T, Beyhan K, Necdet S, Zafer P: The prevention of pain from injection of rocuronium by ondansetron, lidocaine, tramadol, and fentanyl. *Anesth Analg* 2002; 94: 1517-20.
  5. Cheong KF, Wong WH: Pain on injection of rocuronium: influence of two doses of lidocaine pretreatment. *Br J Anaesth* 2000; 84: 106-7.
  6. Borgeat A, Kwiatkowski D, Ruetsch YA: Spontaneous movements associated with rocuronium injection: The effects of prior administration of fentanyl. *J Clin Anesth* 1997; 9: 650-2.
  7. McCrirrick A, Hunter S: Pain on injection of propofol: the effect of injectate temperature. *Anaesthesia* 1990; 45: 443-4.
  8. Mayer M, Doenicke A, Hofmann A, Peter K: Onset and recovery of rocuronium (Org 9426) and vecuronium under enflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1992; 69: 511-2.
  9. Bartowski RR, Witkowski TA, Azad S, Lessin J, Marr A: Rocuronium onset of action: a comparison with atracurium and vecuronium. *Anesth Analg* 1993; 77: 574-8.
  10. Mencke T, Beerhalter U, Fuchs-Buder T: Spontaneous movements, local reactions and pain on injection of rocuronium. A comparison between female and male patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 1002-5.
  11. Ruetsch YA, Borgeat A: Withdrawal movements associated with the injection of rocuronium. *Anesth Analg* 2000; 90: 227-8.
  12. Shevchenko Y, Jocson JC, McRae VA, Stayer SA, Schwartz RE, Rehman M, et al: The use of lidocaine for preventing the withdrawal associated with the injection of rocuronium in children and adolescents. *Anesth Analg* 1999; 88: 746-8.
  13. Klement W, Arndt JO: Pain on I.V. injection of some anesthetic agents is evoked by the unphysiological osmolality or pH of their formulations. *Br J Anaesth* 1991; 66: 189-95.
  14. Ti LK, Dhara SS: Vecuronium, like rocuronium, causes pain on injection. *Br J Anaesth* 1998; 81: 487.
  15. Kent AP, Bricker SRW, Coleman P: Pain during injection of vecuronium. *Anaesthesia* 1988; 43: 334.
  16. Arndt JO, Klement W: Pain evoked by polymodal stimulation of hand veins in humans. *J Physiol (Lond)* 1991; 440: 467-78.
  17. Dagleish DJ: Drugs which cause pain on intravenous injection. *Anaesthesia* 2000; 55: 828-9.
  18. Tan CH, Onsiong MK: Pain on injection of propofol. *Anaesthesia* 1998; 53: 468-76.